

感染症安全対策体制整備事業（令和 7 年度）実績報告

事業代表者： 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター
センター長 水上 拓郎

報告者： 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター
第一室 室長 関 洋平

1. 事業概要

輸血用血液製剤を含む血液製剤は、ヒトの血液を原料とするためウイルス等の病原体混入のリスクが存在する。既知のウイルスに対する安全性は、高感度な抗体・抗原検査や個別核酸増幅検査（NAT）の導入、製造工程中における病原体の除去・不活化処理の導入により高い水準で確保されているが、海外で発生する新興・再興感染症については日本国内に移入され、その原因となる病原体が献血血液に混入することが想定される。そのため、新たなリスクが生じた場合に備え、迅速かつ的確に対応可能な体制構築について検証し続ける必要がある。我々は平成 25 年度より厚生労働省血液対策課および日本赤十字社と連携し新たな輸血感染症の発生に備えるべく「感染症安全対策体制整備事業」を継続して実施してきた。本事業は将来的な血液の安全性対策に資することを目的としており、令和 7 年度は、①試験精度管理のための国内参照品が未整備であったウエストナイルウイルスを対象とする参照品の整備、②プール血漿・グロブリン製剤の収集及びそれらを用いた血清疫学評価、③輸血新興・再興感染症に関する情報収集とリスク評価を行った。

2. 実施内容

2-1. ウエストナイルウイルスに対する核酸検査精度管理のための国内参照品整備

ウエストナイルウイルス（WNV）は、フラビウイルス科フラビウイルス属に属し、蚊・トリのサイクルで維持されている。トリ以外の中間宿主としてはウマやコウモリが考えられている。ヒトへは主に蚊を介して感染する。ヒトにおける潜伏期間は 3～15 日であり、発症した場合、多くは急性熱性疾患を示し、短期間（約 1 週間）に回復する。症状としては一般的に、3～6 日間程度の発熱、頭痛、背部痛、筋肉痛、筋力低下、食欲不振などがみられる。また、約 1%は重篤な症状を示し、頭痛、高熱および方向感覚の欠如、麻痺、昏睡、震え、痙攣などの髄膜炎・脳炎症状を呈す。これらは主に高齢者にみられ、致死率は重症患者の 3～15%とされている。一方で、感染者の約 70～80%は不顕性感染で終わる。日本では、海外渡航者について帰国後 4 週間の献血制限が設けられているものの、感染した海外渡航者による WNV の持ち込みや、感染した渡り鳥の飛来などにより国内に WNV が侵入し、蚊を介してヒトへの新たな感染が広がる可能性も考えられる。その場合、国内で発生した無症候感染者が献血することにより、輸血を介して感染が拡大する懸念がある。

WNV はアフリカ、ヨーロッパ、中東、中央アジア、西アジアなど広い地域に分布している。米国でのアウトブレイク以降、大規模な流行は見られていないものの、欧州食品安全機関（EFSA）および欧州疾病予防管理センター（ECDC）によれば、2025 年に欧州 14 カ国で 1,112 例の感染者が報告されており、過去 10 年間の平均（758 件）を上回った。また、死亡者も 97 例報告されている。特に、イタリアでは大規模な流行が発生し、779 人の感染が確認され、そのうち 72 人の死亡（致死率は 9.2%）が報告されている。また、米国疾病管理予防センター（CDC）によれば、2025 年に米国の 47 の州で計 2,076 例の感染が確認され、2024 年の 1,466 例に比べ約 41.6 %増加したことが報告されている。また、2026 年の流行シーズンも例年を上回る早期かつ広範囲での感染拡大が報告されており、8 月 18 日時点で、米国の 32 の州から計 222 例の感染が報告されている。特に、米国での報告者数にしめる重症例の割合は 2025 年では全体の約 69%（1,434 例）と高いことから、実際の

感染者数はさらに多いと考えられる。実際、米国での無症状の献血者に対する NAT 検査により、2025 年に 200 例以上の陽性例が確認・報告されている。WNV を媒介する蚊は国内にもおり、海外からの旅行者が増加している現状では、輸入症例が発生するリスクは存在すると考えられる。

そこで、2025 年度は試験精度管理のための国内参照品が未整備であったウエストナイルウイルスを対象とする参照品を整備するため、WNV NY99 株 (lineage 1) および FCG 株 (lineage 2) の 2 株を国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所感染病理部およびウイルス第一部より分与頂き、参照品の作製を進めた。ウイルスは国際標準品作製時の不活化法と同様の方法で、酸処理 15 分および 60℃、1 時間の加熱処理を組み合わせて不活化した。不活化処理後に溶液置換を目的としてアミコン限外濾過による濃縮を行い、血漿由来ベースマトリックス (市販品) を用いて希釈、分注することにより、それぞれ 400 本ずつ参照品を作製した。また、作製した参照品が本不活化処理により十分に不活化されていることを確認するため、参照品を WNV 感受性細胞であるアフリカミドリザル腎臓由来細胞株 Vero 細胞に添加し、3 継代 (13 日間) 培養し細胞変性効果 (CPE) が認められないことおよびウイルス核酸の増加も認められないことを確認した。さらに、これらの酸処理、加熱処理、アミコンでの濃縮操作、ベースマトリックスによる希釈操作後の各ステップにおいて検体を採取し、ウイルス核酸量を比較した結果、これらの操作は核酸量に大きな影響を及ぼさないことを確認した。

共同測定および値付け値の算出

日本赤十字社および国立感染症研究所を含む 6 施設 (日本ウォーターズ株式会社、グリフォルス株式会社、タカラバイオ株式会社、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社) において、定性法 (6 施設) および定量法 (1 施設) による核酸量の値付けを実施した。測定は、各施設の自社製品または in-house 法にて行われた。

定性法では、はじめに予備試験を実施した。各参照品をベースマトリックスで 10^{-1} から 10^{-7} まで 10 倍段階希釈し、各希釈液からウイルス RNA を抽出後、リアルタイム RT-PCR 法による検出を行い、結果が陽性となる最大希釈倍率 (エンドポイント) を定めた。本試験では、エンドポイントの両側にハーフログで少なくとも 2 希釈分を追加し、合計 5 点以上で独立して 3 回測定を行った。測定結果として、各施設から各希釈濃度の陽性/陰性の結果および Ct 値を収集した。核酸量の絶対値は、プロビット法を用いた最尤推定法により 63% が陽性となる時の希釈倍率を算出し、測定に用いた検体量、抽出容量、PCR 反応に用いた容量を考慮し NAT detectable units/mL (U/mL) として算出した。定量法では、さらに高濃度側にハーフログで 2 希釈分を追加し、核酸量既知のスタンダード RNA を用いて定量した。また、同時に WNV lineage 1 の国際標準品 ((National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) code: 18/206) および WNV lineage 2 の国際参照品 (NIBSC code: 18/208) を測定し、定性法では希釈倍率と Ct 値を、定量法では希釈倍率とコピー数を用いた平行線定量法によって、国際標準品に対する国内参照品の相対値を算出し、International unit/mL (IU/mL) を付与した (表 1)。WNV lineage 1、WNV lineage 2 の国内参照品の値付け値は、それぞれ、7.58 Log₁₀ IU/mL、6.70 Log₁₀ IU/mL であった。

考察

WNV の核酸検査のための国内参照品の整備

本事業において、未整備であった WNV lineage 1、WNV lineage 2 の国内参照品を整備し、国際単位 (IU/mL) での核酸量を付与した。WNV 感染者の約 70~80% は不顕性感染に終わることに加え、感染後、症状の有無にかかわらず体内でウイルスが繁殖し、血液中にウイルスが存在する「ウイルス血症 (Viremia)」が認められる期間があり、ウイルス血症の期間は感染後数日 (通常 1~3 日目頃) から始まり、最長で数週間程度持続することが確認されている。このから、無症候感染者が献血ドナーとなるリスクがある。実際、米国では献

血時のスクリーニング検査(NAT 検査)により毎年多数の陽性例が確認されている。本邦でのウエストナイル熱の輸入症例は2005年に米国滞在歴のある30代男性から検出された1例のみで、近年輸入症例の発生は確認されていないが、WNVを媒介する蚊は国内にも存在することから、今後アウトブレイクが発生するリスクは否定出来ない。そのため、大規模なアウトブレイク発生に備え、検査体制の構築や試験精度管理に使用可能な不活化ウイルス由来の参照品を整備しておくことは血液の安全性確保において重要である。今般整備したWNV lineage 1 および WNV lineage 2 の国内参照品は、国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所より、受領者の送料負担にて分与する予定である。

2-2. プール血漿、人免疫グロブリン製剤などを用いた血清疫学の評価に向けた体制整備

血液製剤の製造に用いられるプール血漿は数千人以上の血漿を混合したものであり、人免疫グロブリン製剤は複数のプール血漿をもとに製造されている。COVID-19 パンデミックの発生に伴い、プール血漿中の抗SARS-CoV-2 抗体価を評価したところ、プール血漿は採血時期の血清疫学的状況を反映していることが示された(Yunoki M. et al., J Infect Dis. 2023)。そのため、献血血液を対象としたサーベイランスとして、プール血漿や人免疫グロブリン製剤を用いて様々な病原体に対する抗体価を継続的に評価することにより、採血地域や時期の違いによる血清疫学的状況を把握し、グロブリン製剤の抗体価などの品質特性評価や感染症の流行予測につなげることができると期待される。そこで、短期的な変化を捉えることができるプール血漿および長期的な変化を捉えることができる人免疫グロブリン製剤のバンク構築を目指し、日本血液製剤機構(JB)の協力を得て、令和6年度より検査残プール血漿および外観検査不合格となった製剤の継続的な収集を開始した。令和7年度は、2025年1月～2025年12月までに製造されたプール血漿全バッチの検査残検体および外観検査不合格となった製剤8ロットを受領し、分注保管を行った。この中で採血期間が一カ月以内に収束しているプール血漿バッチから各月の代表ロットを選出し、これまでに収集した検体と併せ、2018年6月以降に採血された各月代表及び予備バッチ計137バッチを確保した(表2)。また、複数のプール血漿バッチから製造される人免疫グロブリンについても、2000年製造以降のロットを各年1ロット以上確保した。

令和7年度よりこれら検体を用いた血清疫学調査についても開始しており、はじめに本解析を実施するきっかけとなったSARS-CoV-2について、2018年から2024年における疫学背景とCOVID-19関連抗体の変化との関連性を調査した。抗S抗体、抗N抗体、ワクチン株を主とする各種変異株に対する中和抗体価について当センター、JB、大阪大学微生物病研究所、デンカ(株)の4者で連携して解析し、国の公開情報をもとにした月毎のCOVID-19ワクチン接種数、発症者数、定点観察数との関連性について検討を行った。ワクチン接種者数は感染報告数よりはるかに多いため、検出された抗S抗体の多くはワクチン接種によるものであると考えられ、起源株型ワクチンの3回目接種が行われた2022年春以降の抗S抗体価は、実測値ベースでは波状パターンを示すが、指数的には大きな増減は認められず、高い状態が維持されていることが示された(図1)。さらに、プール血漿中に含まれる起源株及びデルタ株に対する中和抗体価は、起源株型ワクチンの接種者数増加に伴って上昇していることが分かった。しかし、オミクロン株に対する中和抗体価の上昇は認められず、オミクロン株の流行を示す抗N抗体価の上昇及び各種オミクロン株対応型ワクチンの接種開始に伴い上昇しており、初期ワクチンによる中和抗体の誘導性の特徴が明確になった。またプール血漿中の起源株を含む各種変異株に対する中和抗体価は増減を繰り返しながらも全体的には上昇し、一定の水準に達した後は大きく減少することなく、保持されていることが分かった。加えて、オミクロン株発生以降の中和抗体価の全体的な変動と抗N抗体価の変動との間には一定の相関性が見られることから、抗N抗体価の変動を観察することによって不顕性を含む市中の感染実態を把握できる可能性があると考えられる。

本結果は、献血者(献血可能年齢16～69歳)由来プール血漿の各月代表ロットの継続的観察が、様々な感

感染症の疫学実態の把握や将来の感染症リスク評価に役立つことを強く示唆するものであり、引き続き他の様々な病原体に対する血清疫学解析を進める予定である。

3. 輸血新興・再興感染症に関する情報収集とリスク評価

The International Society of Blood Transfusion (ISBT) 2025, Association for the Advancement of Blood & Biotherapies (AABB) 2025, WHO Expert Committee on Biological Standardization (ECBS) 2025 に参加し、本事業で実施したエムボックス国内参照品整備についての発表や、血液製剤の感染症対策に関する情報収集を行うと共に、関係者と情報交換を行った。2025 年夏は、前年よりブラジルで増加していたオロブーシェウイルスについて特に情報収集及び検査体制の構築を進めた。

4. 結論

本事業では、血液を介して感染し得る病原体に関する情報を継続して収集し、日本にリスクのある病原体については必要に応じて核酸検査のための国内参照品を整備し、我が国での新興・再興感染症の流行やアウトブレイクに備えた体制整備を進めてきた。令和 7 年度は、WNV lineage 1 および WNV lineage 2 の国内参照品を整備し、共同測定により核酸量(IU/mL)を付与した。いずれの施設で実施する核酸検査であっても国内外のキットを用いて検出感度を比較できる体制が整った。今後も血液を介して感染する新たな病原体等について常に注視して情報収集し、血液の安全性確保のために適宜対応していくことが必要である。また、血液製剤の血清学的背景を明らかにすることを目的とした献血血液を用いたサーベイランス体制を構築し、令和6年度より検査残プール血漿および外観検査不合格となった製剤の継続的な収集を進めている。令和7年度には、収集した検査残プール血漿から採血期間が一カ月以内に収束している各月の代表バッチを用いて 2018 年から 2024 年における疫学背景と COVID-19 関連抗体の変化との関連性を調査し、本取り組みが感染症の疫学実態の把握に有用であることを強く示唆する結果を得ることができた。そのため、令和8年度以降も継続して取り組み、他の様々な病原体に対する血清疫学解析を進める計画である。

図 A. 感染症安全対策体制整備事業の概要

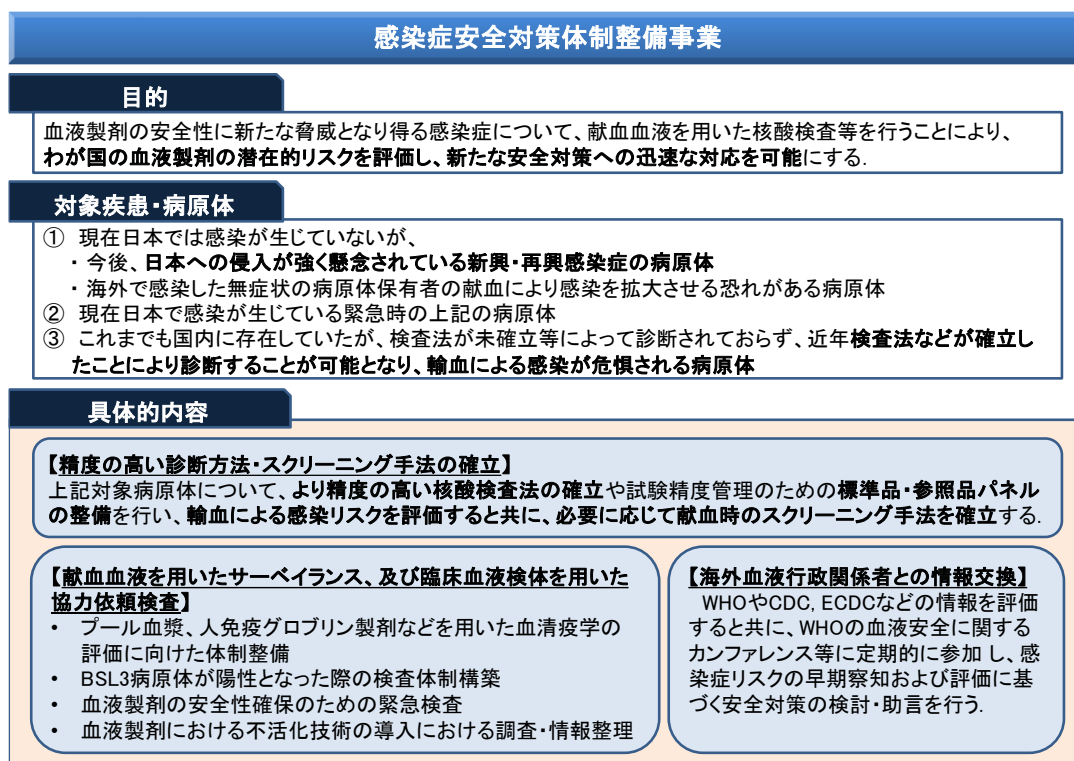


表 A. 感染症安全対策体制整備事業で実施・対応した課題

西暦	和暦	事業内容
2013年	H25	事業開始 : 日本赤十字社・血漿分画メーカーとの協力体制構築 事業開始 : プール血漿の分与準備。メーカーの血漿プール (10,000人以上プール) を年間155-200ロット収集予定
2014年	H26	検出系開発 : DENV高感度検出法の開発 (DENV-1~4のマルチプレックス) 検証事業 : ALT高値による検査落ち検体 (20人プールX80) においてDENV-RNA陰性を確認。 検証事業 : 輸血後発熱のあった検体23検体のDENV-RNA陰性確認
2015年	H27	検出系開発 : CHIKV高感度検出法の開発 検証事業 : 検査落ち検体2,000検体 (20人プールx100)を用いてDENV-RNA陰性を確認
2016年	H28	検出系開発 : ZIKV高感度検出法の開発 検証事業 : 検査落ち検体2,000検体 (20人プールx100)を用いてCHIKV, DENV-RNA陰性を確認。
2017年	H29	検出系開発 : ZIKVとCHIKVの高感度マルチプレックス検出法の開発 検証事業 : 検査落ち検体2,000検体 (20人プールx100)を用いてCHIKV, ZIKV, DENV-RNA陰性を確認。
2018年	H30	検出系開発 : YFVの高感度マルチプレックス検出法の開発 検証事業 : 検査落ち検体2,000検体 (20人プールx100)のCHIKV/ZIKV (マルチプレックス)、DENV-RNA、YFVの陰性を確認
2019年	R元	検出系開発 : CHIKV, ZIKV, YFV 高感度マルチプレックス検出法の開発 検証事業 : 検査落ち検体2,000検体 (20人プールx100)のCHIKV/ZIKV/YFV (マルチプレックス)、DENV 陰性を確認)
2020年	R2	検出系開発 : SARS-CoV-2 高感度検出法の開発 検証事業 : NCGM回復期血漿210検体、血漿採取時の安全性確認検体69検体のSARS-CoV-2 陰性確認。 参照品制定 : SARS-CoV-2 国内参照品制定
2021年	R3	参照品制定 : SARS-CoV-2 変異株パネル制定
2022年	R4	参照品制定 : CHIKV・ZIKV国内標準品制定
2023年	R5	参照品制定 : MPXV国内参照品制定
2024年	R6	参照品制定 : DENV 国内標準品制定 血清疫学評価 : (一社) 日本血液製剤機構およびデンカ (株) と共同研究体制を構築 検体体制構築 : MPXV検査体制の構築
2025年	R7	参照品制定 : WNV 国内標準品制定 血清疫学評価 : 検査残プール血漿を用いた血清疫学調査を開始 病原体不活化技術に関する調査のための体制構築
備考		DENV: デングウイルス, CHIKV: チクングニヤウイルス, ZIKV: ジカウイルス, YFV: 黄熱ウイルス, SARS-CoV-2: 新型コロナウイルス, MPXV: エムボックスウイルス, NCGM: 国立国際医療センター

表 1. 国内参照品の核酸量(Log10 IU/mL)

	WNV lineage 1	WNV lineage 2
平行線定量法	7.589	6.524
プロビット法	7.581	6.872
Combined	7.58	6.70

表 2. プール血漿バッチ保有状況

採血年	採血月(○:予備無し、◎:予備あり)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2018				○		○	○	○	○	○	○	○
2019	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
2020	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
2021	○	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
2022	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
2023	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
2024	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
2025	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎

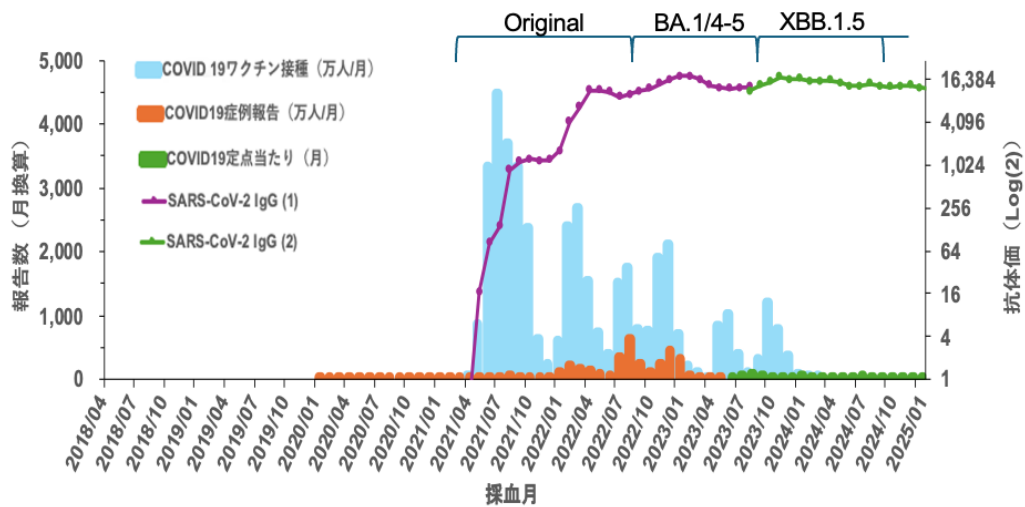


図 1. COVID-19 ワクチン接種とプール血漿中の抗 S 抗体価の推移

以上